

肺動脈性肺高血圧症症例における平均肺動脈圧に基づく強化治療戦略の効果

研究分担者 小川 愛子
国立病院機構岡山医療センター・臨床研究部・医師

研究要旨

平均肺動脈圧（mPAP）は、現在のガイドラインでは肺動脈性肺高血圧症（PAH）の治療目標として認識されていない。しかし、一部の肺高血圧症症例では mPAP が生存率に関連するとの報告がある。そこで、mPAP の低下を目標として、すべてのサブタイプの PAH 症例に対して強化治療戦略をとり、その治療アルゴリズムの有効性を評価した。

前医治療歴 3 ヶ月未満の PAH 43 例を対象とし、mPAP < 40 mmHg を治療目標として、主に WHO 機能分類、mPAP、%DLco に基づく治療アルゴリズムに従って治療した後の臨床指標の変化、生存率、および予後因子を解析した。

治療後に mPAP は有意に改善し [45 (35~55) mmHg → 24 (19~30) mmHg, $p < 0.05$]、37 例 (86%) で mPAP < 40 mmHg となった。全症例の 5 年生存率は 90.7% であった。治療目標を達成した症例の生存率（3 年および 5 年生存率：97.3%）は、達成しなかった症例の生存率（3 年生存率：50.0%）と比較して有意に良好であった ($p < 0.05$)。治療後の mPAP < 40 mmHg は唯一の生存予測因子であった。

mPAP の低下は、すべてのサブタイプの PAH 症例において良好な転帰をもたらし、有望な治療目標となる可能性がある

共同研究者：

杵山陽一，下川原裕人，松原広己

A. 研究目的

近年、肺動脈性肺高血圧症（PAH）の治療薬が多数開発され、リスク層別化に基づく治療が推奨されているが、依然として 5 年生存率は 60% 程度である。現在の治療戦略は、PAH の予後を改善するのに十分とは言えない。

平均肺動脈圧（mPAP）は、慢性血栓塞栓性肺高血圧症における予後因子とされている。また、急性血管反応性試験で mPAP が低下した PAH 症例は、良好な長期予後を示した。したがって、mPAP はこれらの症例の予後因子としては重要であるが、他の PAH でも同様とは捉えられていない。我々は以前、治療後の mPAP が特発性／遺伝性 PAH (I/HPAH) 症例の予後因子であることを報告した。I/HPAH 症例では、PAH 治療薬により mPAP < 42.5 mmHg となった症例の 10 年生存率は 100% であった。また、日本の肺高血圧症センター 3 施設のデータから、治療後の mPAP が I/HPAH 症例の予後因子であることを明らかにした。これらの結果を踏まえ、日本の肺高血圧症治療ガイドラインでは、mPAP ≥ 40 mmHg の症例では、強力な非経口プロスタサイクリン (PGI₂) の投与が推奨されている。しかし、これにより mPAP の低下が十分に得られるのか、また、すべてのサブタイプの PAH 症例の生存率が改善するのかを評価した研究はない。我々は、診断後早期に治療を開始し、mPAP < 40 mmHg を目指して治療法を強化してきた。本研究では、当院の PAH 強化治療戦略の有効性を明らかにすることを目的として検討を行った。

B. 研究方法

2014年9月から2019年8月までに国立病院機構岡山医療センターで治療した PAH 症例連続 57 例のうち、初診時に無治療あるいは前医治療歴 3 ヶ月未満の 43 例を対象とした。初診時、治療開始後 3 週間、3 ヶ月、6 ヶ月、1 年後、その後 1 年毎に右心カテーテル検査を施行した。初期治療は、基本的に WHO 機能分類、mPAP、肺拡散能 (%DLco) に基づいて選択した。mPAP < 40 mmHg で WHO 機能分類 II の症例では、経口単剤療法を選択した。mPAP ≥ 50 mmHg または WHO 機能分類 IV の症例では、非経口 PGI₂ 製剤を含む併用療法を選択した。その他の症例では経口併用療法を選択した。%DLco < 50% の症例では、上記治療法からダウングレードした。

その後、mPAP < 40 mmHg を治療目標として治療法を強化した。初期治療で経口単剤療法または併用療法で肺水腫が発現せず、治療効果が不十分 (mPAP ≥ 40 mmHg) な症例では、治療開始後 3 カ月以内にそれぞれ経口併用療法または非経口 PGI₂ 併用療法にアップグレードした。非経口 PGI₂ 併用療法で mPAP < 40 mmHg とならない場合、肺移植登録を検討することとした。

WHO 機能分類、6 分間歩行距離 (6MWD)、BNP 値、酸素飽和度、%DLco、血行動態指標 [右房圧、肺動脈楔入圧、mPAP、心係数 (CI)、肺血管抵抗 (PVR)、混合静脈血酸素飽和度]、および欧州のガイドラインで推奨されているリスク分類を、初診時と治療後に評価した。リスク評価には、Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA) および French Pulmonary Hypertension Registry (FPHR) で使用された方法を用いた。

イベントは全死亡とし、生存期間は当院での治療開始時からイベント発生あるいは 2020 年 4 月までとした。統計解析には、Microsoft Excel 2019 と IBM SPSS 25 を用いた。Kaplan-Meier 法で生存分析を行い、生存曲線間の差は log-rank 検定で評価した。全死亡と各変数との関係は Cox 比例ハザードモデルを用いて分析した。

C. 研究結果

PAH の内訳は、I/HPAH 18 例、全身性硬化症 (SSc) 12 例、その他の自己免疫疾患 7 例であった。初診時約 80% が WHO 機能分類 III/IV で血行動態は不良 [mPAP, 45 (35-55) mmHg; PVR, 8.3 (6.1-13.1) Wood units] で、60% の症例で mPAP ≥ 40 mmHg であった。

診断後直ちに治療を開始し、最終治療決定までの平均治療強化期間は 10 日間であった。最終治療は、経口単剤療法が 10 例、経口併用療法が 21 例、非経口 PGI₂ 併用療法が 12 例であった。PAH 治療薬による重篤な有害事象はなかった。

平均生存期間は 2.6 ± 1.5 年であった。治療後、全例で WHO 機能分類、6MWD、BNP、すべての血行動態指標、COMPERA および FPHR リスク分類が改善した (p < 0.05)。治療後 mPAP は、CI が増加した 1 例を除く全例で低下した [45 (35~55) mmHg → 24 (19~30) mmHg, p < 0.05]。治療目標 (mPAP < 40 mmHg) は、データ欠損 4 例のほか 2 例を除く 37 例 (86%; 目標達成群) で達成できた。さらに、47% の症例で mPAP < 25 mmHg となったが、CI は全例維持されていた。目標達成群と未達成群を比較すると、SSc 症例数、治療後 mPAP、生存期間に有意差を認めた (p < 0.05)。さらに、治療法による効果を比較したところ、mPAP と PVR は全治療法群で有意に改善した。mPAP と PVR の低下は非経口 PGI₂ 併用療法群で最も大きく、治療後の mPAP と PVR は全治療法群で同等となった。

追跡期間中に肺移植に至った症例はなく、死亡例は 4 例であった。目標達成群の死亡は 1 例のみで、死因は肝不全であった。未達成群 3 例の死因は呼吸不全、気胸、自殺であった。全症例の 5 年生存率は 90.7% であった。目標達成群の生存率 (1 年, 3 年, 5 年生存率: 97.3%) は、未達成群の生存率 (1 年, 3 年生存率: 50.0%) と比較して有意に良好であった (p < 0.05)。治療法による 5 年生存率の差はなかった (経口単剤療法: 90.0%, 経口併用療法: 90.5%, 非経口 PGI₂ 併用療法: 91.7%, p = 0.985)。初診時と治療後の COMPERA と FPHR のリスク分類では、5 年生存率を層別化できなかった。初診時データや血行動態指標を

含めた単変量解析では、治療後 mPAP < 40 mmHg が唯一の生存予測因子であった。

D. 考察

本レトロスペクティブ研究は、I/HPAH 以外の PAH も含む症例を対象に、mPAP < 40 mmHg を目標とした強化治療戦略をとり、その治療アルゴリズムの効果を評価した。その結果、86%の症例が mPAP < 40 mmHg を達成し、47%の症例で mPAP < 25 mmHg まで低下した一方、CI の低下はなかった。治療後 mPAP < 40 mmHg の症例の 5 年生存率は 97.3%と良好であった。CI を維持したまま mPAP の大幅な低下に成功した今回の結果は、mPAP の低下を PAH の治療目標とすることの有効性を示した。

一部の肺高血圧症では mPAP の低下が予後改善につながるが、これは慢性血栓塞栓性肺高血圧症や急性血管反応性試験陽性 PAH といった特殊な症例に限られると考えられてきた。我々は以前、I/HPAH 症例が非経口 PGI₂ を含む逐次併用療法により、CI の低下なく mPAP < 42.5 mmHg となり、10 年以上生存したことを報告した。この結果から、mPAP の低下が多くの PAH の生存率向上につながると確信した。

先行研究では経口併用療法により mPAP が約 10 mmHg 低下しており、初診時 mPAP > 50 mmHg の場合、治療目標を達成するためにはより強力な治療が必要である。このような例では、最初から非経口 PGI₂ 併用療法を開始した。一方で、静脈病変を有する症例では、強力な血管拡張薬により肺水腫となる可能性があるため、%DLco < 50%の例では治療法をダウングレードした。また、近年早期経口併用療法のみが重視されているが、初診時 mPAP < 40 mmHg の症例では治療目標がすでに達成されているため、経口単剤療法を選択した。第 6 回肺高血圧症ワールドシンポジウムでも、軽症例には経口単剤療法が推奨されている。その治療効果は小さいが、生存率は他治療群と同等であった。

本研究成果は、我々の治療戦略が、すべてのサブタイプの PAH 症例において、mPAP を十分に低下させ、予後を改善できることを明確にした。治療法による生存率の差はなかったことから、この治療アルゴリズムは妥当だと考えられる。

現在欧米のガイドラインでは、リスク層別化により PAH の予後予測が可能になるとして、複数の臨床指標に基づくリスク分類を改善することに重点を置いている。しかしながら今回の我々の結果では、リスク分類は治療により改善したが、予後には相関しなかった。本研究における生存率は、先行研究よりも総じて良好であったためかもしれない。本治療戦略の普遍性を検証するためには、多施設共同前向き研究が必要である。

E. 結論

本研究では、mPAP < 40 mmHg を目指した PAH に対する強化治療戦略の成功と生存率の改善を示した。mPAP に基づく適切な治療の早期開始・強化が治療目標達成の鍵となる。mPAP 低下を目指した治療戦略は、PAH 治療の有望なアルゴリズムとなる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文

Sugiyama Y, Matsubara H, Shimokawahara H, Ogawa A. Outcome of mean pulmonary arterial pressure-based intensive treatment for patients with pulmonary arterial hypertension. J Cardiol. 2022;80(5):432-440.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jjcc

Original Article

Outcome of mean pulmonary arterial pressure-based intensive treatment for patients with pulmonary arterial hypertension

Yoichi Sugiyama (MD, PhD)^a, Hiromi Matsubara (MD, PhD)^{a,b}, Hiroto Shimokawahara (MD, PhD)^a, Aiko Ogawa (MD, PhD)^{b,*}^a Department of Cardiology, National Hospital Organization Okayama Medical Center, Okayama, Japan^b Department of Clinical Science, National Hospital Organization Okayama Medical Center, Okayama, Japan

ARTICLE INFO

Article history:
Received 18 December 2021
Received in revised form 5 April 2022
Accepted 8 April 2022
Available online 12 May 2022

Keywords:
Pulmonary hypertension
Hemodynamics
Survival
Treatment algorithm
Prostacyclin

ABSTRACT

Background: Mean pulmonary arterial pressure (mPAP) has not been recognized as a therapeutic target for pulmonary arterial hypertension (PAH). However, previous reports demonstrated that the survival of patients with some types of pulmonary hypertension was associated with mPAP. Therefore, we treated all subsets of PAH patients with the aim of lowering mPAP and evaluated the efficacy of the treatment algorithm.

Method: From September 2014 to August 2019, 43 consecutive patients with PAH on treatment <3 months on referral were enrolled in this study. They were treated according to our treatment algorithm mainly based on World Health Organization functional class, mPAP, and percent predicted diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. The therapeutic goal was the achievement of mPAP <40 mmHg at follow-up. We evaluated clinical parameters, survival rate, and its determinants. Survival analyses were conducted using the Kaplan-Meier method and the relationship between all-cause death and selected variables was analyzed using the Cox proportional hazards model for mortality.

Results: mPAP significantly improved at the last follow-up [45 (35–55) mmHg to 24 (19–30) mmHg, $p < 0.05$], and the therapeutic goal was achieved in 37 patients (86%). The 5-year survival rate of all patients was 90.7%. The survival rate of patients who achieved the therapeutic goal (3- and 5-year survival: 97.3%) was significantly better than that of the patients who did not achieve the therapeutic goal (3-year survival: 50.0%, $p < 0.05$). The 5-year survival rates of the patients were the same among different treatment regimens ($p = 0.985$). mPAP <40 mmHg at follow-up was the independent predictor of survival.

Conclusions: Lowering mPAP resulted in favorable outcomes in all subsets of PAH patients, making it a therapeutic goal.

© 2022 Japanese College of Cardiology. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Recently, many drugs have been developed for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH), and treatment algorithms based on risk stratification have been recommended [1,2]. However, PAH remains a devastating disease with a 5-year survival rate of approximately 60% [3–5]. The current treatment strategy is not sufficient to improve prognosis of PAH.

Abbreviations: PAH, pulmonary arterial hypertension; mPAP, mean pulmonary arterial pressure; I/HPAH, idiopathic/heritable pulmonary arterial hypertension; 6MWD, 6-minute walking distance; %DLco, percent predicted diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; CI, cardiac index; SvO₂, venous oxygen saturation; PVR, pulmonary vascular resistance; PGI₂, prostacyclin; WHO, World Health Organization.

* Corresponding author at: Department of Clinical Science, National Hospital Organization Okayama Medical Center, 1711-1 Tamasu, Kita-ku, Okayama 701-1192, Japan.

E-mail address: aiko-oky@umin.ac.jp (A. Ogawa).

Mean pulmonary arterial pressure (mPAP) is a recognized prognostic factor in chronic thromboembolic pulmonary hypertension [6,7]. PAH patients whose mPAP decreased in an acute vasoreactivity test showed excellent long-term survival [8,9]. Thus, mPAP is an important prognostic factor in chronic thromboembolic pulmonary hypertension and acute vasoreactive PAH. However, it is not considered to be the same in other subsets of PAH. We have previously reported that mPAP after treatment is a determinant of survival in patients with idiopathic/heritable PAH (I/HPAH) [10]. I/HPAH patients who achieved mPAP <42.5 mmHg using PAH-targeted drugs showed a 10-year survival rate of 100%. We also demonstrated that mPAP after treatment determined the prognosis of I/HPAH patients at three Japanese pulmonary hypertension centers [11]. Based on those results, Japanese Circulation Society 2017/Japanese Pulmonary Circulation and Pulmonary Hypertension Society 2017 guidelines recommend to treat PAH patients with mPAP ≥40 mmHg by parenteral prostacyclin (PGI₂) [12]. However, no studies have evaluated whether a sufficient decrease in

<https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2022.04.003>

0914-5087/© 2022 Japanese College of Cardiology. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.